



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑳ Aktenzeichen: P 34 45 011.4  
㉔ Anmeldetag: 10. 12. 84  
㉕ Offenlegungstag: 13. 6. 85



DE 3445011 A1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1  
13.12.83 CH 6639/83-8

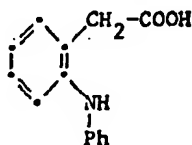
⑦1 Anmelder:  
CIBA-GEIGY AG, Basel, CH

⑦4 Vertreter:  
Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat.; Klingseisen, F., Dipl.-Ing.; Zumstein jun.,  
F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

⑦2 Erfinder:  
Ribi, Max, Dr., Alschwil, CH; Sallmann, Alfred, Dr.,  
Bottmingen, CH

⑤4 Neues Anilinderivat, Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung

Neues Anilin-Derivat der Formel

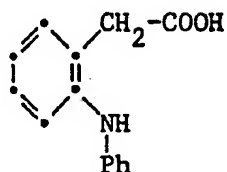


worin Ph für 2,6-Difluorphenyl steht, sowie ihre Salze, zeigen antiinflammatorische und analgetische Eigenschaften und können als Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden. Die Verbindung der Formel (I) und ihre Salze werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt.

DE 3445011 A1

Patentansprüche

## 1. Neues Anilin-Derivat der Formel

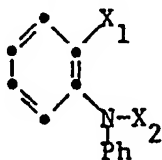


(I),

worin Ph für 2-Chlor-6-fluor-phenyl steht, sowie ihre Salze.

2. Verbindung gemäss Anspruch 1 mit antiinflammatorischer und/oder analgetischer Wirkung.
3. Die in den Beispielen 1-2 genannten neuen Verbindungen.
4. Verbindung gemäss Anspruch 1 oder 2 in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.
5. Pharmazeutische Präparate, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-4 neben üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen.
6. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäss Anspruch 1 oder eines Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man

## a) Verbindungen der Formel

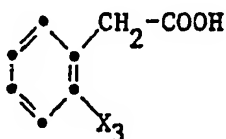


(II) oder ein Salz davon,

worin  $X_1$  einen in die Gruppe der Formel  $-CH_2-COOH$  überführbaren Rest bedeutet und  $X_2$  Wasserstoff ist, oder worin  $X_1$  und  $X_2$  gemeinsam eine über das Carbonyl-Kohlenstoffatom mit dem Anilino-Stickstoffatom verbundene Oxo-ethylengruppe bedeutet oder eine über das Phosphoratom mit

dem Anilino-Stickstoffatom verbundene Gruppe der Formel  
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}_1)-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}_2)-$  darstellt, wobei  $\text{R}_1$  für eine disubstituierte  
 Aminogruppe und  $\text{R}_2$  für Alkyl steht, oder worin  $\text{X}_1$  die Gruppe der  
 Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  bedeutet und  $\text{X}_2$  für eine geeignete durch Wasserstoff  
 ersetzbare Aminoschutzgruppe steht, in die Verbindung der Formel (I)  
 oder ein Salz davon überführt, oder

b) eine Verbindung der Formel



(IIIa)

oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel



(IIIb)

oder einem Salz davon umgesetzt, worin einer der Reste  $\text{X}_3$  und  $\text{X}_4$   
 Halogen und der andere Amino bedeutet, und/oder, wenn erwünscht,  
 ein verfahrensgemäss erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in  
 ein anderes Salz oder die verfahrensgemäss erhältliche freie Ver-  
 bindung in ein Salz überführt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man eine  
 Verbindung der Formel (II) hydrolytisch, acidolytisch, reduktiv  
 oder oxidativ in die Verbindung der Formel (I) überführt.

8. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man  
 von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt  
 erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt  
 oder einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes und/oder Racemates bzw.  
 Antipoden verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen  
 bildet.

10.12.84

3445011

3  
- 41 -

9. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-4 mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen vermischt.

10. Verwendung von Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1, 2 oder 4 in einem Verfahren zur Behandlung entzündlicher und/oder rheumatischer Erkrankungen und/oder von Schmerzzuständen.

11. Das Verfahren der Beispiele 1-2 und die danach erhältlichen neuen Verbindungen.

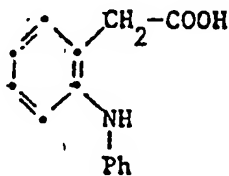
12. Die nach dem Verfahren gemäss einem der Ansprüche 6-8 erhältlichen neuen Verbindungen.

13. Die in den Verfahren gemäss einem der Ansprüche 6-8 verwendeten Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

FO 7.4/DH/gs\*

Neues Anilinderivat, Verfahren zu seiner Herstellung und  
seine Verwendung

Die Erfindung betrifft ein neues Anilin-Derivat der Formel



worin Ph für 2-Chlor-6-fluor-phenyl steht, sowie ihre Salze. Verfahren zu ihrer Herstellung, deren Verwendung, z.B. als Arzneimittelwirkstoffe, bei der Behandlung von Erkrankungen, als Lichtschutzmittel und/oder zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten bzw. Lichtschutzmitteln, sowie pharmazeutische Präparate und/oder Lichtschutzmittel, die diese Verbindung oder deren Salze enthalten.

Als Salze der erfindungsgemässen Verbindung kommen insbesondere Salze mit Basen in Frage; bevorzugt sind entsprechende pharmazeutisch verwendbare Salze.

Geeignete Salze mit Basen sind z.B. entsprechende Metallsalze, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, Aluminium- oder Uebergangsmetallsalze, wie Zink- oder Kupfersalze, oder entsprechende Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen. Als organische Amine kommen z.B. die folgenden in Betracht: Alkylamine, wie Mono-, Di- oder Triniederalkylamine, Alkylendiamine, wie Niederalkylendiamine, durch Phenyl substituierte Alkylamine, wie Mono- oder Di-phenylniederalkylamine, Hydroxyalkylamine, wie Mono-, Di- oder Trihydroxyniederalkylamine, ein Oligohydroxyniederalkylamin oder Hydroxyniederalkyl-diniederalkylamine, Aminosucker, z.B. solche deren Amino-

gruppe gegebenenfalls durch mindestens einen Niederalkylrest substituiert sein kann, Cycloalkylamine, wie Mono- oder Di-cycloniederalkyl-amine, basische Aminosäuren, cyclische Amine, wie Niederalkylen- oder Niederalkenylenamine mit 2 bis 6 C-Atomen, wobei die Kohlenstoffkette auch durch Aza, N-Niederalkyl-aza, Oxa und/oder Thia unterbrochen sein kann. Mono-, Di- oder Triniederalkylamine sind z.B. Ethyl- oder tert.-Butylamin, Diethyl- oder Diisopropylamin, Trimethyl- oder Triethylamin, und Niederalkylendiamin ist z.B. Ethylendiamin. Als Mono- oder Di-phenylniederalkyl-amine kommen z.B. Benzyl- oder 1- oder 2-Phenylethyl-amin oder Dibenzylamin in Betracht. Mono-, Di- oder Trihydroxyniederalkyl-amine sind z.B. Mono-, Di-, Triethanolamin oder Diisopropanol-amin, ein Oligohydroxyniederalkyl-amin z.B. Tris-(hydroxymethyl)-methyl-amin und Hydroxyniederalkyl-diniederalkylamine z.B. N,N-Dimethyl- oder N,N-Diethylamino-ethanol. Aminozucker leiten sich z.B. von Monosacchariden ab, bei denen eine alkoholische Hydroxygruppe durch eine Aminogruppe ersetzt ist, wie D-Glucosamin, D-Galaktosamin oder D-Mannosamin. Als Beispiel für einen N-niederalkylierten Aminozucker sei N-Methyl-D-glucosamin genannt. Mono- oder Di-cycloniederalkyl-amin ist z.B. Cyclohexyl- oder Dicyclohexylamin. Basische Aminosäuren sind z.B. Arginin, Histidin, Lysin oder Ornithin. Niederalkylen- bzw. Niederalkenylen-amine mit 2 bis und mit 6 C-Atomen sind z.B. Aziridin, Pyrrolidin, Piperidin oder Pyrrolin und als Niederalkylen- bzw. Niederalkenylenamine, deren Kohlenstoffkette durch Aza, N-Niederalkyl-aza, Oxa und/oder Thia unterbrochen ist, kommen z.B. Imidazolin, 3-Methyl-imidazolin, Piperazin, 4-Methyl- oder 4-Ethyl-piperazin, Morpholin oder Thiomorpholin in Frage.

Ferner können für die Salzbildung z.B. Urotropin sowie lokalanästhetisch wirkende Basen, wie Procain, verwendet werden.

In der US-Patentschrift Nr. 3,558,690 ist beispielsweise mit der 2-(2,6-Dichloranilino)-phenylelessigsäure (Diclofenac) eine der erfindungsgemässen Verbindung analoge Verbindung beschrieben. Das Natriumsalz

von Diclofenac (Diclofenac-Natrium) wird z.B. als Antirheumatikum mit ausgeprägter antiinflammatorischer und analgetischer Wirkung verwendet.

Die Verbindung der Formel (I) oder ein Salz davon besitzt eine ausgeprägte antiinflammatorische Wirkung, wie z.B. die beträchtliche Hemmung des durch Carrageenin erzeugten Pfotenödems bei der Ratte, analog der von Pasquale et al., Agents und Actions 5, 256 f. (1975) beschriebenen Methode, zeigt.

Weiterhin weist die Verbindung der Formel (I) eine antinociceptive (analgetische) Wirkungskomponente auf, die sich z.B. anhand der Reduktion des durch Phenyl-p-benzochinon induzierten Writhing-Syndroms an der Maus, nach der Methodik von L.C. Hendershot und J. Forsaith, J. Pharmacol. exp. Therap. 125, 237 f. (1959) nachweisen lässt.

Das Natriumsalz der Verbindung der Formel (I) weist z.B. in den genannten Modellen die gleichen Wirkungsstärken auf wie Diclofenac-Natrium.

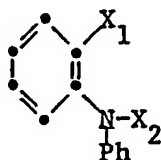
Beim direkten Vergleich des Natriumsalzes der Verbindung der Formel (I) mit Diclofenac-Natrium bei Untersuchungen auf gastro-intestinale Verträglichkeit, die analog Lee et al., Arch. Internat. Pharmacodyn. 192, 370 (1971) durchgeführt wurden, konnte für das Natriumsalz der Verbindung der Formel I ein günstigerer Ulcus Index als für Diclofenac-Natrium ermittelt werden. Dies bedeutet, dass die entsprechende erfindungsgemäße Verbindung z.B. bei oraler Applikation an der Ratte besser verträglich als Diclofenac-Natrium ist.

Ueberraschenderweise erweist sich die Verbindung der Formel (I) als wesentlich besser wasserlöslich als Diclofenac. So wurde z.B. bei 37°C für das Natriumsalz der Verbindung der Formel (I) eine Wasserlöslichkeit von 6,6 g/100 ml und für Diclofenac-Natrium von 2,25 g/100 ml ermittelt. Dies hat zum Vorteil, dass insbesondere bei intramuskulärer Applikation mittels Injektionslösungen lediglich relativ geringe Flüssigkeitsmengen erforderlich sind. Dadurch werden unangenehme lokale Reizungen weitgehend ausgeschlossen.

- 7 -

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und ihre Salze können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, z.B. indem man

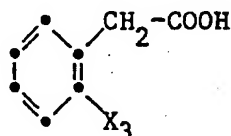
a) Verbindungen der Formel



(II) oder ein Salz davon,

worin  $X_1$  einen in die Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  überführbaren Rest bedeutet und  $X_2$  Wasserstoff ist, oder worin  $X_1$  und  $X_2$  gemeinsam eine über das Carbonyl-Kohlenstoffatom mit dem Anilino-Stickstoffatom verbundene Oxo-ethylengruppe bedeutet oder eine über das Phosphoratom mit dem Anilino-Stickstoffatom verbundene Gruppe der Formel  $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}_1)-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}_2)-$  darstellt, wobei  $\text{R}_1$  für eine disubstituierte Aminogruppe und  $\text{R}_2$  für Alkyl steht, oder worin  $X_1$  die Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  bedeutet und  $X_2$  für eine geeignete durch Wasserstoff ersetzbare Aminoschutzgruppe steht, in die Verbindung der Formel (I) oder ein Salz davon überführt, oder

b) eine Verbindung der Formel



(IIIa)

oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel



(IIIb)

oder einem Salz davon umgesetzt, worin einer der Reste  $\text{X}_3$  und  $\text{X}_4$  Halogen und der andere Amino bedeutet, und/oder, wenn erwünscht, ein verfahrensgemäss erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz oder die verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung in ein Salz überführt.

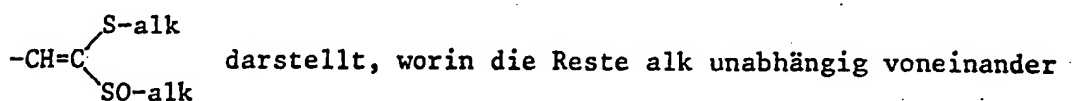


Als Salze der vorstehend aufgeführten Ausgangsstoffe kommen z.B. Salze mit Basen, insbesondere der eingangs beschriebenen Art, und/oder Säureadditionssalze in Betracht.

Variante a):

Eine Verbindung der Formel (II) kann z.B. hydrolytisch, acidolytisch, reduktiv oder oxidativ in die Verbindung der Formel (I) oder deren Salze übergeführt werden.

Ein hydrolytisch in die Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  überführbarer Rest  $\text{X}_1$  ist beispielsweise eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{Y}_1$ , worin  $\text{Y}_1$  z.B. eine funktionell abgewandelte Carboxygruppe, wie verestertes, amidiertes, anhydridisiertes Carboxy, Cyano, gegebenenfalls substituiertes Amidino, gegebenenfalls verestertes Thiocarboxy oder Dithiocarboxy, gegebenenfalls substituiertes Thiocarbamoyl, substituiertes Formimidoyl, wie Alkoxyformimidoyl (Iminoether) oder Halogenformimidoyl (Iminoester), ferner entsprechende 2-Oxazolidinyl- und 2-Oxazinygruppen, oder Trihalogen- oder Trialkoxymethyl bedeutet, oder eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}=\text{C}=\text{O}$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{Hal})_2$ , worin Hal Halogen, insbesondere jeweils Chlor, ferner Brom oder Iod, bedeutet oder eine Gruppe der Formel



für einen aliphatischen Rest, wie Niederalkyl, stehen.

Verestertes Carboxy ist beispielsweise mit einem aliphatischen Alkohol verestertes Carboxy. Als aliphatischer Alkohol kommt z.B. ein gegebenfalls, z.B. durch Aryl, wie Phenyl, substituiertes Niederalkanol in Frage. Entsprechend verestertes Carboxy ist z.B. Niederalkoxycarbonyl oder Phenyl-niederalkoxycarbonyl.

Amidiertes Carboxy weist als Aminogruppe eine freie, mono- oder disubstituierte Aminogruppe auf; als Substituenten kommen z.B. aliphatische Reste, wie gegebenenfalls substituiertes Niederalkyl, in Betracht. Ein entsprechendes amidiertes Carboxy ist z.B. Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkyl-carbamoyl, wie N,N-Dimethylcarbamoyl.

Anhydridisiertes Carboxy ist beispielsweise mit einer Mineralsäure, wie Halogenwasserstoffsäure, oder mit einer Carbonsäure, wie einer gegebenenfalls substituierten Niederalkancarbonsäure bzw. Benzoesäure oder einem Kohlensäure-niederalkylhalbester, anhydridisiertes Carboxy. Als Beispiele seien Halogencarbonyl, wie Chlorcarbonyl, Niederalkanoyloxycarbonyl, wie Acetyloxycarbonyl, oder Niederalkoxycarbonyloxycarbonyl, wie Ethoxycarbonyloxycarbonyl, genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Amidino ist beispielsweise mit einem aliphatischen, z.B. Niederalkylrest, substituiertes Amidino, wie Amidino oder Niederalkylamidino, z.B. Ethylamidino.

Gegebenenfalls verestertes Thiocarboxy oder Dithiocarboxy weist beispielsweise die im Zusammenhang mit verestertem Carboxy genannten Alkohol- bzw. Hydroxykomponenten auf. Herausgegriffen seien als Beispiele Niederalkylthio-carbonyl, wie Ethylthio-carbonyl, Niederalkoxythiocarbonyl, wie Ethoxy-thiocarbonyl, Niederalkylthio-thiocarbonyl, wie Ethylthio-thiocarbonyl, das jeweilige Thiocarboxy, sowie Dithiocarboxy.

Gegebenenfalls substituiertes Thiocarbamoyl kann z.B. die unter amidiertem Carboxy genannten Substituenten aufweisen. Als Beispiel seien genannt N-Mono- oder N,N-Diniederalkyl-thiocarbamoyl, wie Methyl- oder Diethyl-thiocarbamoyl, sowie Thiocarbamoyl oder Morpholino-thiocarbonyl.

Unter Alkoxy- bzw. Halogenformimidoyl ist beispielsweise Niederalkoxy-,

wie Ethoxy- bzw. Chlor-formimidoyl, zu verstehen, während entsprechende 2-Oxazolidinyl- und 2-Oxazinylgruppen z.B. 1,3-Oxazin-2-yl, 4,4-, 5,5-Dimethyl- oder 4,6,6-Trimethyl-1,3-oxazin-2-yl sind.

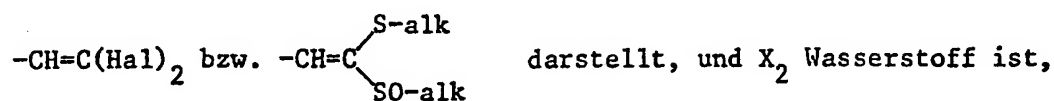
Trihalogen- bzw. Trialkoxymethyl ist z.B. Trichlormethyl bzw. Triniederalkoxy-, wie Trimethoxymethyl.

Eine hydrolytisch in Wasserstoff überführbare Aminoschutzgruppe  $X_2$  ist beispielsweise ein geeigneter Acylrest. Bevorzugt ist ein Acylrest, der sich von einer organischen Carbonsäure, wie von einer gegebenenfalls, z.B. durch Halogen oder Aryl, substituierten Niederalkancarbonsäure oder einer gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, Niederalkoxy oder Nitro, substituierten Benzoesäure, ableitet. Solche Acylreste sind z.B. Niederalkanoyl, wie Formyl oder Acetyl, Halogenniederalkanoyl, wie Trifluoracetyl, oder gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, Niederalkoxy oder Nitro, substituiertes Benzoyl, wie Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Methoxy- oder 4-Nitrobenzoyl, ferner Niederalkoxycarbonyl, z.B. Ethoxycarbonyl.

Die Hydrolyse erfolgt in an sich bekannter Weise mit Hilfe von Wasser, wobei vorteilhaft in Gegenwart einer die Hydrolyse unterstützenden Säure oder Base, gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels oder Verdünnungsmittels und/oder unter Kühlen oder Erwärmen gearbeitet wird.

Als Säuren eignen sich beispielsweise anorganische oder organische Protonsäuren, wie Mineralsäuren, z.B. Schwefelsäure, eine Phosphorsäure oder eine Halogenwasserstoffsäure, Sulfonsäure, z.B. Niederalkan- oder gegebenenfalls substituierte Benzolsulfonsäuren, beispielsweise Methan- oder p-Toluolsulfonsäure, oder Carbonsäuren, z.B. gegebenenfalls substituierte Niederalkancarbonsäuren, beispielsweise Essigsäure oder Trifluoressigsäure. Als Basen können beispielsweise Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxide bzw. -carbonate verwendet werden, wie Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat.

So kann die Hydrolyse von Verbindungen der Formel (II), worin  $X_1$  für die Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{Y}_1$  steht, worin  $\text{Y}_1$  z.B. verestertes, amidiertes, anhydridisiertes Carboxy, Cyano, gegebenenfalls substituiertes Amidino, gegebenenfalls verestertes Thiocarboxy oder Dithiocarboxy, gegebenenfalls substituiertes Thiocarbamoyl, substituiertes Formimidoyl bedeutet, und  $X_2$  Wasserstoff ist, sowohl in Gegenwart einer Säure oder insbesondere einer Base erfolgen. Die Hydrolyse von Verbindungen der Formel (II), worin  $X_1$  z.B. für die Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{Y}_1$  steht und  $\text{Y}_1$  z.B. Trihalogen- oder Trialkoxymethyl bedeutet, oder worin  $X_1$  z.B. eine Gruppe der Formel



kann bevorzugt in Gegenwart einer Säure durchgeführt werden. Die Hydrolyse von Verbindungen der Formel (II), worin  $X_1$  und  $X_2$  gemeinsam eine über das Carbonyl-Kohlenstoffatom mit dem Anilino-Stickstoffatom verbundene Oxo-ethylengruppe bedeutet oder eine über das Phosphoratom mit dem Anilino-Stickstoffatom verbundene Gruppe der Formel  $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}_1)-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}_2)-$  darstellt, oder worin  $X_1$  die Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  bedeutet und  $X_2$  für einen Acylrest steht, kann bevorzugt in Gegenwart einer Base erfolgen.

Als acidolytisch in die Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  überführbarer Rest  $X_1$  kommt beispielsweise eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{Y}_1$  in Frage, worin  $\text{Y}_1$  z.B. für Carboxy steht, welches mit einem tertiären oder sekundären Alkohol, wie einem entsprechenden, gegebenenfalls durch Aryl, substituierten Niederalkanol, insbesondere tert.-Butanol, 2-Biphenyl-propan-2-ol oder Di-phenyl-methanol, verestert ist.

Eine acydolytisch durch Wasserstoff ersetzbare Aminoschutzgruppe  $X_2$  ist beispielsweise eine Acylgruppe, insbesondere eine solche, die sich von einem Kohlensäurehalbester, wie einem gegebenenfalls, z.B. durch Halogen oder Aryl, substituierten Niederalkylkohlensäurehalbester ableitet,

oder eine gegebenenfalls, insbesondere durch Nitro, substituierte Phenylthiogruppe. Unter solchen Gruppen ist z.B., insbesondere verzweigtes, gegebenenfalls, z.B. durch Aryl, substituiertes Niederalkoxycarbonyl, wie tert.-Butyloxy-, 2-Biphenyl-2-propyloxy- oder Di-phenylmethoxycarbonyl, gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, Niederalkoxy oder Nitro, substituiertes 1-Phenylniederalkoxycarbonyl, wie Benzyloxy-, Diphenylmethoxy- oder 4-Nitro-benzyloxy-carbonyl, sowie 2-Nitro- oder 2,4-Dinitrophenylthio zu verstehen.

Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind in diesem Zusammenhang z.B. tert.-Butyloxy- oder Benzyloxycarbonyl.

Bei der acidolytischen Spaltung werden in der Regel z.B. starke Protonsäuren verwendet, wie Mineralsäuren, z.B. die Halogenwasserstoffsäuren Chlor-, Brom- oder Iodwasserstoffsäure, Perchlorsäure, gegebenenfalls geeignet substituierte Niederalkancarbonsäuren, wie Ameisensäure, Eisessig oder Trifluoressigsäure, Sulfonsäuren, wie gegebenenfalls substituierte Phenylsulfonsäuren, z.B. p-Bromphenyl- oder p-Toluolsulfonsäure, oder Gemische derselben, wie Bromwasserstoff/Eisessig-Gemische. Die Acidolyse kann gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Ether, z.B. Anisol, und erforderlichenfalls unter Erwärmen durchgeführt werden; vorteilhaft kann man die entsprechende Säure auch als Lösungsmittel verwenden.

Als reduktiv in die Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  überführbarer Rest  $\text{X}_1$  kommt beispielsweise eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{Y}_1$  in Betracht, worin  $\text{Y}_1$  z.B. für eine Acylgruppe steht, die sich von einem durch Aryl substituierten Niederalkylkohlen-säurehalbester ableitet, wie 1-Arylniederalkoxycarbonyl, oder für eine Acylgruppe steht, die sich z.B. von einem gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituierten Kohlen-säurehalbester ableitet, wie ein- oder mehrfach durch Halogen substituiertes Niederalkoxycarbonyl, oder für eine 1-(Arylcarbonyl)-niederalkoxycarbonylgruppe steht. 1-Arylniederalkoxycarbonyl bedeutet z.B. ge-

10.12.84

3445011

- 10 -<sup>13</sup>

benenfalls, z.B. durch Nitro oder Niederalkoxy, substituiertes 1-Phenylniederalkoxycarbonyl, wie Benzyloxy-, 4-Nitro- oder 4-Methoxybenzyloxy-carbonyl, und ein- oder mehrfach durch Halogen substituiertes Niederalkoxycarbonyl, z.B. 2-Iodethoxy- oder Trichlorethoxycarbonyl. 1-(Arylcarbonyl)-niederalkoxycarbonyl steht z.B. für gegebenenfalls im Phenylteil, z.B. durch Halogen, substituiertes Phenacyloxy-carbonyl, wie 4-Chlorphenacyloxy-carbonyl.

Eine reduktiv durch Wasserstoff ersetzbare Aminoschutzgruppe  $X_2$  ist beispielsweise eine Acylgruppe, die sich von einem Kohlensäurehalbest- ester, insbesondere einem durch Aryl substituierten Niederalkyl- kohlensäureester, ableitet oder die aus einer organischen Sulfon- säure, wie Arylsulfonsäure, gebildet wird, sowie 1-Arylniederalkyl oder 2-Niederalkenyl. In diesem Zusammenhang bedeuten Acylgruppen, die sich von einem durch Aryl oder Halogen substituierten Niederalkyl- kohlensäureester ableiten, z.B. gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, Niederalkoxy oder Nitro, substituiertes 1-Phenylniederalkoxycarbonyl, wie Benzyloxy-, Diphenylmethoxy- oder 4-Nitrobenzyloxy-carbonyl, oder Halogenniederalkoxycarbonyl, wie Trichlorethoxy- oder Iodethoxycar- bonyl, und Acylgruppen, die z.B. aus einer Arylsulfonsäure gebildet werden, wie gegebenenfalls, z.B. durch Halogen oder Niederalkyl, sub- stituiertes Phenylsulfonyl, wie p-Bromphenylsulfonyl oder p-Toluol- sulfonyl. 1-Arylniederalkyl ist z.B. gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkoxy, substituiertes 1-Phenylniederalkyl, wie Benzyl, und 2-Niederalkenyl ist insbesondere Allyl.

Bevorzugte, reduktiv in die Gruppe der Formel  $-CH_2-COOH$  überführbare Gruppen  $X_1$  sind z.B. solche Gruppen der Formel  $-CH_2-Y_1$ , worin  $Y_1$  gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Nitro substituiertes Benzyloxy- carbonyl sowie Trichlorethoxy- oder 2-Iodethoxy-carbonyl bedeutet. Als bevorzugte reduktiv abspaltbare Aminoschutzgruppen  $X_2$  sind

beispielsweise Benzyl oder Allyl, ferner p-Toluolsulfonyl oder 2-Nitrophenylthio zu nennen.

Die Reduktion von entsprechenden Verbindungen der Formel (II) kann je nach Wahl der reduzierbaren Gruppen  $X_1$  bzw.  $X_2$  beispielsweise durch Hydrogenolyse, durch Reduktion mit metallischen Systemen, durch geeignete Edelmetallkatalysatoren sowie durch Dithionite erfolgen.

Hydrogenolytisch in die Gruppe der Formel  $-CH_2-COOH$  überführbare Reste  $X_1$  sind beispielsweise Gruppen der Formel  $-CH_2-Y_1$ , worin  $Y_1$  für eine Acylgruppe steht, die sich z.B. von einem durch Aryl substituierten Niederalkylkohlen säurehalbester ableitet, beispielsweise 1-Arylniederalkoxycarbonyl, wie gegebenenfalls, z.B. durch Nitro oder Niederalkoxy, substituiertes 1-Phenylniederalkoxycarbonyl, insbesondere Benzyloxycarbonyl. Als hydrogenolytisch abspaltbare Aminoschutzgruppen  $X_2$  sind beispielsweise Acylgruppen, die sich von einem durch Aryl substituierten Niederalkylkohlen säurehalbester ableiten, wie gegebenenfalls substituiertes 1-Phenylniederalkoxycarbonyl, insbesondere Benzyloxycarbonyl, oder 1-Arylniederalkyl, wie gegebenenfalls substituiertes 1-Phenylniederalkyl, insbesondere Benzyl, zu nennen.

Die Hydrogenolyse wird beispielsweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt. Als Katalysator kommt z.B. ein Element der VIII. Nebengruppe des Periodensystems oder ein Derivat, z.B. Oxid, davon in Betracht, wie Platin, Palladium, Nickel, z.B. in Form von Raney-Nickel, oder Platinoxid. Derartige Katalysatoren können z.B. auf geeigneten Trägermaterialien, wie Kohle, Barium- oder Calciumcarbonat, ferner Kieselgur, aufgezogen sein. Die Hydrogenolyse kann gegebenenfalls unter Erwärmen, und/oder unter Druck sowie unter Inertgas, z.B. Stickstoff, durchgeführt werden. Insbesondere arbeitet man z.B. bei Temperaturen zwischen etwa  $-80$  und etwa  $200^{\circ}C$ , vor allem zwischen Raumtemperatur und etwa  $100^{\circ}C$ , und

bei Drucken zwischen etwa 1 und etwa 100 at. Die Umsetzung wird zweckmässig in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie Wasser, einem Alkohol, wie Niederalkanol, oder einem Ether, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, durchgeführt.

Durch geeignete metallische Systeme in die Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  überführbare Reste  $\text{X}_1$  sind beispielsweise Gruppen der Formel  $-\text{CH}_2-\text{Y}_1$ , worin  $\text{Y}_1$  z.B. für Acylgruppen stehen, die sich von einem durch Aryl oder Halogen substituierten Kohlensäurehalbester ableiten, oder worin  $\text{Y}_1$  z.B. Arylcarbonylniederalkoxycarbonyl bedeutet. Entsprechende Reste  $\text{X}_2$  sind beispielsweise Acylgruppen, die sich von einem durch Aryl substituierten Kohlensäurehalbester ableiten oder die aus einer Arylsulfonsäure gebildet werden.

Für die Reduktion geeignete metallische Systeme setzen sich z.B. aus einer Metallkomponente und einer Wasserstoff-liefernden Komponente zusammen. Die Metallkomponente besteht z.B. aus einem unedlen Metall, wie einem Alkalimetall, Eisen, Zink oder Zinn, Chrom(II)-salzen, z.B. Chrom(II)chlorid, oder einer Legierung, wie Aluminium-Nickel-Legierung, Natrium- oder Aluminium-Amalgam. Der Wasserstoff liefernde Bestandteil wird z.B. aus einer anorganischen oder organischen Protonsäure, wie Mineralsäure oder gegebenenfalls durch Hydroxy substituierten Carbonsäure, z.B. Essigsäure, Glykol-, Aepfel-, Mandel- oder Weinsäure, aus einer Alkalimetallhydroxidlösung, z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid, einem Alkohol, wie Niederalkanol, z.B. Methanol, Ethanol oder tert.-Butanol, dem gegebenenfalls Wasser zugesetzt wird, Wasser, gegebenenfalls mit einem Niederalkanol vermischt, oder Ammoniak gebildet. Beispiele für derartige Systeme sind Zink/Salzsäure, Eisessig, Glykolsäure, Mandelsäure, Aepfelsäure bzw. Weinsäure, Eisen/Salzsäure, Zinn/Salzsäure bzw. Eisessig, Natrium/Ammoniak, Zink/Natriumhydroxid. Ferner können z.B. Systeme aus Alkalimetall mit Niederalkanolen, z.B. Natrium mit Ethanol bzw. tert.-Butanol, Aluminium-Nickel-Legierungen in wässriger-alkalischer



Lösung, der gegebenenfalls ein Niederalkanol zugesetzt sein kann, sowie Natrium- oder Aluminium-Amalgam in wässrig-alkoholischer bzw. wässriger Lösung verwendet werden. Als bevorzugte Systeme sind Zink/Salzsäure bzw. Eisessig oder Natrium/Ammoniak zu nennen.

Zu metallischen Reduktionssystemen sind beispielsweise auch solche zu zählen, die aus einem unedlen Metall, wie Zink, und einem Thiol, wie Thiophenol, bestehen.

Weitere Reduktionsmittel, welche insbesondere für die Abspaltung von 2-Niederalkenyl  $X_2$  geeignet sind, sind beispielsweise Edelmetallkatalysatoren, wie Rhodium(III)halogenide, z.B. Rhodium(III)chlorid.

Für die reduktive Ueberführung von Gruppen der Formel  $X_1$ , worin  $X_1$  für die Gruppe der Formel  $-CH_2-Y_1$  steht und  $Y_1$  z.B. 1-(Arylcarbonyl)-niederalkoxycarbonyl bedeutet, können ebenfalls Dithionite, wie Alkalimetalldithionite, z.B. Natrium- oder Kaliumdithionit, angewandt werden. Dabei wird insbesondere unter basischen Bedingungen gearbeitet.

Ebenfalls reduktiv in die Verbindung der Formel (I) oder ein Salz davon lassen sich beispielweise solche Verbindungen der Formel (II) überführen, worin  $X_1$  für eine Gruppe der Formel  $-CH(Y_2)-COOH$  steht, in der  $Y_2$  einen durch Wasserstoff ersetzbaren Rest darstellt, oder worin  $X_1$  für eine Gruppe der Formel  $-A-COOH$  steht, in der A für eine in Methylen überführbare Gruppe steht, und  $X_2$  jeweils Wasserstoff bedeutet.

Ein durch Wasserstoff ersetzbarer Rest  $Y_2$  ist beispielsweise Hydroxy, Niederalkylthio, insbesondere Methylthio, Diniederalkylamino, insbesondere Dimethylamino, gegebenenfalls im Phenylteil substituiertes Di-phenyl-sulfamoyl, insbesondere Di-(p-toluol)-sulfamoyl oder Di-(p-bromphenyl)-sulfamoyl, oder Carboxy. Eine in Methylen überführbare Gruppierung -A- bedeutet beispielsweise Carbonyl oder gegebenenfalls

10.10.04

3445011

- 24 -<sup>17</sup>

substituiertes Hydrazonomethylen, wie Niederalkylhydrazono-, gegebenenfalls im Phenylteil substituiertes Phenylhydrazono- oder Sulfonylhydrazono-methylen, insbesondere p-Toluolsulfonyl-hydrazono-methylen.

Als Reduktionsmittel kann beispielsweise elementarer Wasserstoff, der durch einen Hydrierungskatalysator aktiviert wird, ferner ein gegebenfalls komplexes Hydrid oder roter Phosphor in Gegenwart von Iodwasserstoff bzw. Iod verwendet werden. Geeignete Hydrierungskatalysatoren sind z.B. Elemente der VIII. Nebengruppe des Periodensystems, oder Derivate, z.B. ein entsprechendes Oxid, davon. Beispiele für derartige Hydrierungskatalysatoren sind z.B. Platin, Platinoxid, Palladium oder Raney-Nickel. Solche Katalysatoren können auf einem Trägermaterial aufgezogen sein, z.B. auf Aktivkohle, einem Erdalkalimetallcarbonat oder -sulfat, sowie auf einem Kieselgel. Als gegebenenfalls komplexe Hydride kommen beispielsweise Hydride von Elementen der 1. bis 3. Hauptgruppe oder daraus gebildete komplexe Hydride in Frage, wie Diboran, Aluminiumhydrid, Lithium- oder Natriumborhydrid, Lithium- oder Natriumaluminiumhydrid, ferner Metall-organische Hydride, wie Lithium-triethylborhydrid.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens werden Hydroxy, Niederalkylthio, insbesondere Methylthio, sowie Diniederalkylamino, insbesondere Dimethylamino, mit katalytisch aktiviertem elementarem Wasserstoff, reduziert, wobei als Hydrierungskatalysator z.B. Palladium/Kohle oder Raney-Nickel verwendet wird. Die Hydroxygruppe kann ferner durch roten Phosphor in Gegenwart von Iodwasserstoffsäure bzw. Iod unter Erwärmen, beispielsweise auf etwa 100° bis etwa 250°C, durch Wasserstoff ersetzt werden. In einer weiteren bevorzugten Verfahrensweise wird die gegebenenfalls im Phenylteil jeweils substituierte Di-phenyl-sulfamoylgruppe mit Hilfe eines geeigneten, gegebenenfalls komplexen Hydrides, z.B. mit Hilfe eines Alkalimetallborhydrids, unter Erwärmen, z.B. auf etwa 100° bis etwa 200°C, reduziert.

10.10.84

3445011

- 18 -

Der Ersatz der Carboxygruppe durch Wasserstoff erfolgt durch übliche Decarboxylierung, d.h. bei erhöhten Temperaturen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa 100° bis etwa 300°C, gegebenenfalls in Gegenwart eines Uebergangsmetall oder einer Legierung davon, z.B. Kupfer oder Kupferbronze, oder gegebenenfalls in Gegenwart eines hochsiedenden Amins, z.B. Pyridin, Chinolin oder Lutidin.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform dieser Verfahrensvariante kann die Carbonylgruppe A beispielsweise analog der Clemmensen-Reduktion, z.B. mit Hilfe eines metallischen Systems aus Metallkomponente und einer Wasserstoff liefernden Komponente, zur Methylen-Gruppe reduziert werden. Als Metallkomponente wird z.B. gegebenenfalls amalgamiertes Zink und als Wasserstoff-liefernde Komponente z.B. eine Protonsäure, wie Salzsäure, verwendet. Die Carbonylgruppe -A- kann ebenfalls analog der Wolff-Kishner-Reaktion bzw. der Huang-Minlon-Variante, z.B. mit Hilfe von Hydrazin in Gegenwart einer Base, wie eines Alkalimetallhydroxids oder eines Alkalimetallniederalkanolats, z.B. Natriumhydroxid oder Kalium-tert.-butylat, zur Methylen-Gruppe reduziert werden. Dabei kann unter den Reaktionsbedingungen Hydrazonomethylen -A- gebildet werden, welches vorteilhaft nicht isoliert wird und mit Hilfe der Base in die Methylen-Gruppe übergeführt werden kann.

In einer weiteren Variante dieses Verfahrens kann gegebenenfalls substituiertes Hydrazono-methylen -A- beispielsweise mit Hilfe eines gegebenenfalls komplexen Hydrides, z.B. aus einem Alkalimetall und einem Element der 3. Hauptgruppe des Periodensystems, wie mit Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid, zu Methylen reduziert werden.

In oxidativ in Verbindungen der Formel (I) überführbare Verbindungen der Formel (II) stellt  $X_1$  einen oxidativ in die Gruppe der Formel  $-CH_2-COOH$  überführbaren Rest und  $X_2$  Wasserstoff dar.

Ein oxidativ in die Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  überführbarer Rest  $\text{X}_1$  ist beispielsweise eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{Y}_3$ , wobei  $\text{Y}_3$  z.B. für folgende Gruppen steht:  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}_4$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{Ar})_2$ ,

$-\text{CHO}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})_2-\text{Y}_4'$ , worin  $\text{Y}_4'$  für Wasserstoff oder gegebenenfalls,

z.B. mit einem Niederalkanol oder einem Niederalkandiol bzw. entsprechenden Thioanalogen, acetalisiertes Formyl steht,  $-\text{CH}(\text{O})-\text{CH}(\text{OH})-\text{Y}_4$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}-\text{Y}_4$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOY}_4$ ,  $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CO}-\text{Y}_4$ ,  $-\text{CO}-\text{CO}-\text{Y}_4$  oder  $-\text{CO}-\text{COOH}$ , in denen  $\text{Y}_4$  für Wasserstoff, einen aliphatischen Rest, z.B. einen gegebenenfalls substituierten Niederalkylrest, oder einen Arylrest steht. Unter Ar ist jeweils ein Arylrest, wie gegebenenfalls substituiertes Phenyl, zu verstehen.

Als geeignete Oxidationsmittel dienen beispielsweise Sauerstoff in elementarer oder aktivierter Form, wobei zur Aktivierung z.B. geeignete Uebergangsmetalle oder deren Oxide, wie Mangan, Cobalt, Eisen oder Vanadiumpentoxid, verwendet werden, ebenso Ozon, Peroxide, wie Wasserstoffperoxid, Alkalimetallperoxide oder Peroxide von anorganischen Mineralsäuren oder organischen Carbonsäuren, z.B. Peroxischwefelsäure, Peressigsäure, Trifluorperessigsäure, Perphthalsäure, Perbenzoesäure oder *m*-Chlorperbenzoesäure. Ebenso geeignet sind oxidierende Verbindungen von Uebergangsmetallen, insbesondere solchen der I., VI., VII. oder VIII. Nebengruppe des Periodensystems, wie geeignete Kupfersalze, z.B. Kupferoxide oder Kupferchromit, Silberverbindungen, z.B. Silber(I)oxid oder Silberpicolinat, Chromverbindungen, z.B. Chromsäure, Chromtrioxid, Chromylchlorid oder Alkalimetallchromate oder -dichromate, Ruthenium- oder Osmiumverbindungen, wie die entsprechenden Tetroxide, ebenso Bleiverbindungen, z.B. Bleidioxid oder Blei(IV)-acetat, Halogen-Sauerstoff-Verbindungen, wie Alkalimetallhypochlorite, -iodate oder -periodate, oder Periodsäure, N-Halogen-succinimide, wie N-Bromsuccinimid, ferner Stickstoffsäuren oder

10.12.64

3445011

- 17 - 20

deren Anhydride, wie Salpetersäure oder entsprechende Stickstoffoxide, und gegebenenfalls Schwefelsäure. Erforderlichenfalls können auch Gemische von angegebenen Oxidationsmittel eingesetzt werden.

Bevorzugt wird eine solche Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{Y}_3$  zu  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  oxidiert, worin  $\text{Y}_3$  Formyl oder eine Gruppe der Formel  $-\text{CO}-\text{COOH}$  bedeutet. Die Formylgruppe kann vorteilhaft im Verlauf von Oxidationsreaktionen in situ gebildet oder aus einer derivatisierten Form freigesetzt werden. Die in situ Bildung von Formyl erfolgt insbesondere aus solchen Resten  $\text{Y}_3$ , bei denen  $\text{Y}_3$  in erster Linie Hydroxymethyl oder Gruppen der Formeln  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}_4$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{Y}_4$  oder  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}-\text{Y}_4$ , ferner  $-\text{CH}=\text{C}(\text{Ar})_2$ ,  $-\text{CO}-\text{CO}-\text{Y}_4$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOY}_4$  oder  $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CO}-\text{Y}_4$  bedeutet.

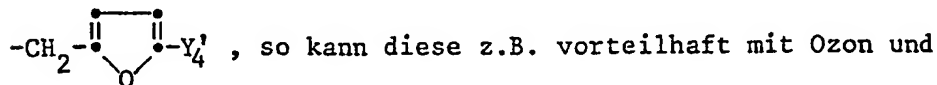
Die Freisetzung der Formylgruppe  $\text{Y}_3$  erfolgt z.B. aus einem ihrer Acetale oder Imine, sowie aus sonstigen Formylmaskierungsgruppen. Acetalisiertes Formyl ist z.B. mit Niederalkanolen oder einem Niederalkandiol acetalisiertes Formyl, wie Diniederalkoxy-, z.B. Dimethoxy- oder Diethoxymethyl, oder wie Niederalkylendioxy-, z.B. Ethylendioxy- oder Trimethylendioxy-methyl. Imine sind z.B. gegebenenfalls substituiertes N-Benzylimin oder N-(2-Benzothiazolyl)-imin.

Formyl, hydratisiertes oder acetalisiertes Formyl  $\text{Y}_3$  wird u.a. beispielsweise durch Behandeln mit einer Silberverbindung in Gegenwart einer Base, z.B. mit Silber(I)oxid in Natriumhydroxid, mit einer Manganverbindung im basischen Medium, z.B. mit Kaliumpermanganat in einer Natriumcarbonatlösung, mit einer Chromverbindung in Gegenwart einer Säure, z.B. mit Kaliumdichromat in verdünnter Schwefelsäure oder mit Chromtrioxid in Eisessig, zu Carboxy oxidiert.

Die Oxidation der Gruppe der Formel  $-\text{CO}-\text{COOH}$  erfolgt z.B. durch Behandeln mit einem Peroxid, z.B. in Gegenwart einer Base, wie mit Wasserstoffperoxid in einer Natriumhydroxidlösung, oder mit konzentrierter Schwefelsäure.

Die Oxidation der übrigen Reste  $\text{Y}_3$  zu Carboxy kann z.B. vorteilhaft in situ, gegebenenfalls über die Formylstufe, erfolgen und unter anderem folgendermassen durchgeführt werden:  $\text{Y}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOY}_4$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}_4$  und  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}(\text{OH})-\text{Y}_4$  mit Hilfe einer Halogen-Sauerstoff-Verbindung, wie einer Periodatverbindung, z.B. mit Hilfe von Natriumperiodat, vorteilhaft in Gegenwart katalytischer Mengen einer Manganverbindung, wie Kaliumpermanganat,  $\text{Y}_3$  Hydroxymethyl,  $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CO}-\text{Y}_4$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}-\text{Y}_4$  und  $-\text{CO}-\text{CO}-\text{Y}_4$  mit Hilfe einer Manganverbindung, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, z.B. durch Behandeln mit Kaliumpermanganat in einer Natriumcarbonatlösung, mit Hilfe einer Chromverbindung, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure, z.B. durch Behandeln mit Kaliumdichromat in verdünnter Chlorwasserstoffsäurelösung oder mit Chromtrioxid in Eisessig, oder durch konzentrierte Salpetersäure, ferner durch Behandeln mit einem Peroxid, z.B. mit Wasserstoffperoxid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, z.B. Natriumhydroxidlösung. Die Oxidation von  $\text{Y}_3 -\text{CH}=\text{C}(\text{Ar})_2$ , wobei Ar insbesondere jeweils Phenyl bedeutet, erfolgt z.B. analog der Barbier-Wieland-Reaktion, mit Chromtrioxid in einer Säure, z.B. Eisessig.

Bedeutet  $\text{X}_1$  der Formel (II) z.B. eine Gruppe der Formel



Wasserstoffperoxid in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem Keton, wie Aceton, oxidativ in die Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  übergeführt werden.

Bei Verwendung der genannten Oxidationsmittel wird häufig je nach Wahl des Oxidationsmittels gegebenenfalls in Gegenwart von Basen, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder -carbonaten, z.B. Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid oder Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, oder Aminen, z.B. cyclischen Aminen, beispielsweise Pyridin oder Chinolin, oder z.B. Niederalkylaminen, beispielsweise Triethyl- oder Diisopropylamin, oder in Gegenwart von Protonensäuren, wie Mineralsäuren, z.B. Schwefelsäure, einer Phosphor- oder Halogenwasserstoffsäure, organische Carbonsäuren, z.B. Niederalkancarbonsäure, oder Sulfonsäuren, z.B. Niederalkancarbon- oder gegebenenfalls substituierten Benzolsulfonsäuren, gearbeitet. Die Oxidation erfolgt in an sich bekannter Weise in einem inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittel und erforderlichenfalls unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa  $-30^{\circ}$  bis zum Siedepunkt des betreffenden Lösungsmittels.

Variante b):

Halogen  $X_3$  bzw.  $X_4$  bedeutet in erster Linie Brom oder Iod, ferner Chlor.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel IIIa mit solchen der Formel IIIb erfolgt in Gegenwart eines katalytischen Mittels und bei erhöhter Temperatur, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa  $50^{\circ}$  bis etwa  $300^{\circ}\text{C}$ , insbesondere zwischen etwa  $100^{\circ}$  und etwa  $200^{\circ}\text{C}$ , wobei ein geeignetes hochsiedendes inertes Lösungsmittel, wie ein aromatischer Kohlenwasserstoff, z.B. Toluol oder ein Xylol, ein Niederalkanol, z.B. Amylalkohol, ein Sulfoxid, z.B. Dimethylsulfoxid, ein Amid, z.B. Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid oder N-Methylpyrrolidon, verwendet wird.

Als katalytisches Mittel kommt beispielsweise elementares Kupfer, in erster Linie in aktivierter Form vorliegendes Kupfer, und/oder Kupfersalze, wie entsprechende Halogenide, wie Chloride, Bromide oder

Iodide, Sulfate oder Oxide, in Betracht; bevorzugte Salze sind Kupfer-(I)salze. Ferner kann vorteilhaft ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhalogenid, wie Natrium- oder Kaliumiodid, zugesetzt werden. Ueblicherweise setzt man dem Reaktionsgemisch mindestens ein Äquivalent einer geeigneten Base, insbesondere ein Alkalimetall-, z.B. Kaliumcarbonat zu. Ferner eignet sich auch ein Amin, wie Pyridin.

Die verwendeten Ausgangsstoffe der Formeln (II), (IIIa) und (IIIb) sind teilweise bekannt oder können in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

Zur Herstellung von Ausgangsstoffen der Formel (II), worin  $X_1$  einen hydrolytisch in die Gruppe der Formel  $-CH_2-COOH$  überführbaren Rest bedeutet und  $X_2$  Wasserstoff ist, geht man beispielsweise von der 2-(Ph-NH)-benzoesäure aus und reduziert die Carboxygruppe zur entsprechenden Hydroxymethylgruppe, wobei als Reduktionsmittel z.B. ein komplexes Hydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid, verwendet wird. Nach Austausch der Hydroxygruppe durch ein Halogenatom, z.B. durch Behandeln mit einem Halogenierungsreagens, wie Phosphortribromid, und Ersatz des Halogenatoms durch die Cyanogruppe, z.B. durch Umsetzung mit Natriumcyanid, wird das [2-(Ph-amino)-phenyl]-acetonitril erhalten. Aus diesem wiederum sind z.B. durch Behandeln mit einem Alkanol in Gegenwart einer starken Säure die entsprechenden Alkoxy-carbamidoylverbindungen, durch Behandeln mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart einer Protonsäure die entsprechende Carbamoylverbindung, durch Behandeln mit Schwefelwasserstoff in Gegenwart einer anorganischen Base das entsprechende Thiocarbamoylderivat, durch Umsetzung mit einem Ueberschuss an Alkohol und in Gegenwart einer Mineralsäure entsprechende Ester zugänglich. Aus den Alkoxy-carbamidoylverbindungen wiederum lassen sich durch Behandeln mit Ammoniak, einem primären oder sekundären Amin die entsprechenden Amidinoverbindungen und/oder durch Umsetzen mit mindestens 2 Äquivalenten eines Alkanols die entsprechenden Trialkoxymethyl-derivate herstellen.



Ausgehend von Estern wird beispielsweise durch Umsetzung mit Phosgen das entsprechende Säurechlorid gewonnen, aus welchem wiederum, z.B. durch Behandeln mit einer Carbonsäure, ein entsprechendes Anhydrid bzw. durch Umsetzen mit Schwefelwasserstoff und/oder Phosphor-pentasulfid das Thio- bzw. Dithiocarboxyderivat herstellbar ist.

Ein weiterer Weg zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II), worin  $X_1$  einen hydrolytisch bzw. acidolytisch in die Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  überführbaren Rest bedeutet und  $X_2$  Wasserstoff ist, besteht darin, dass man Derivate, wie Ester oder Amide, insbesondere auch N,N-Di-niederalkylamide, von 2-Halogen-, wie 2-Brom- oder 2-Iod-phenylelessigsäure, mit  $\text{Ph}-\text{NH}_2$  in Gegenwart von aktiviertem Kupfer bei erhöhter Temperatur, z.B. bei etwa  $120^\circ$  bis etwa  $200^\circ\text{C}$ , umsetzt und mindestens 1 Mol an Kaliumcarbonat zusetzt. So sind insbesondere entsprechende Ester oder Amide, 2-Oxazolidinyl-Derivate bzw. das Nitril der Formel (II) zugänglich.

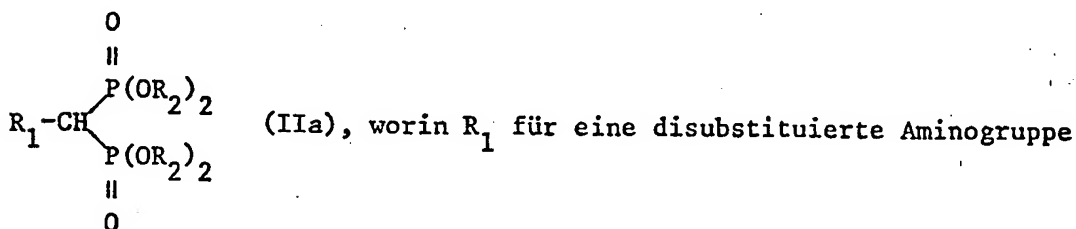
Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II), worin  $X_1$  für eine

Gruppe der Formel  $-\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \text{S-alk} \\ \text{SO-alk} \end{array}$  steht, geht man beispielsweise von

dem 2-(Ph-NH)-benzaldehyd aus und setzt diesen beispielsweise mit einem Formaldehyd-dialkyl-mercaptal-S-oxid, z.B. mit Formaldehyd-dimethylmercaptal-S-oxid, in Gegenwart einer Base, wie eines Alkali-metallhydroxides, z.B. Natriumhydroxid, um.

Verbindungen der Formel (II), worin  $X_1$  und  $X_2$  gemeinsam eine über das Carbonyl-Kohlenstoffatom mit dem Anilin-Stickstoffatom verbundene Oxo-ethylengruppe darstellt, sind beispielsweise erhältlich, indem man z.B. eine Verbindung der Formel  $\text{Ph}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$  mit 2-Chlor-acetylchlorid acyliert und das so erhältliche 2-Chloracetamid in Gegenwart einer Lewis-Säure zum entsprechenden Indolin-2-on-Derivat cyclisiert.

Verbindungen der Formel (II), worin  $X_1$  und  $X_2$  gemeinsam eine über das Phosphoratom mit dem Anilino-Stickstoffatom verbundene Gruppe der Formel  $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}_1)-\text{P}(=\text{O})-(\text{OR}_2)-$  darstellt, kann man beispielsweise herstellen, indem von dem 2-(Ph-NH)-benzaldehyd ausgeht und diesen z.B. mit einem N-substituierten Aminomethylen-tetraalkyldiphosphonat der Formel



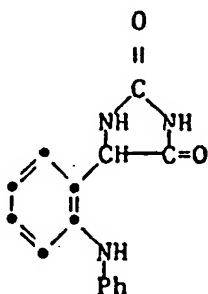
und  $\text{R}_2$  für Alkyl steht, umgesetzt, wobei vorteilhaft in Gegenwart etwa äquimolarer Mengen einer Base, wie eines Alkalimetallhydrides, z.B. Natriumhydrid, und gegebenenfalls unter Erwärmen gearbeitet werden kann.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II), worin  $X_1$  für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}(\text{Y}_2)-\text{COOH}$  steht, in der  $\text{Y}_2$  Hydroxy bedeutet und  $\text{X}_2$  Wasserstoff bedeutet, geht man z.B. von der 2-(ph-NH)-benzoesäure aus, führt diese durch Halogenierung, z.B. mit Thionylchlorid, in das entsprechende Säurehalogenid über und tauscht das Halogenatom durch Umsetzung mit Kupfer(I)cyanid gegen die Cyanogruppe aus. Nach der Hydrolyse der Cyanogruppe, z.B. mit 37%iger Salzsäure, und anschließender alkalischer Spaltung des resultierenden Indolin-2,3-dions wird in der so erhältlichen 2-[2-(ph-NH)-phenyl]-2-oxo-essigsäure die Oxo-Gruppe zur Hydroxygruppe  $\text{X}_1$  reduziert. wobei als Reduktionsmittel z.B. ein komplexes Hydrid, wie Natriumborhydrid oder roter Phosphor und Iod, verwendet werden kann.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II), worin  $X_1$  für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}(\text{Y}_2)-\text{COOH}$  steht, in der  $\text{Y}_2$  Niederalkylthio, insbesondere Methylthio, darstellt und  $\text{X}_2$  Wasserstoff bedeutet, geht man z.B. von Ph-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> aus, N-acyliert dieses mit einem Niederalkylthio-

acetylchlorid. Nach Halogenierung, z.B. mit N-Chlorsuccinimid, kann das resultierende N-(Phenyl)-N-Ph-2-halogen-2-niederalkylthio-acetamid in Gegenwart einer Lewisäure, z.B. Zinnchlorid, zu einem 3-Niederalkylthio-indolin-2-on cyclisiert werden. Aus diesem kann man z.B. durch alkalische Hydrolyse, gegebenenfalls über einen zu bildenden Ester, zu einer Verbindung der Formel (II) gelangen, worin  $X_1$  für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}(Y_2)-\text{COOH}$  steht, in der  $Y_2$  Niederalkylthio, insbesondere Methylthio, bedeutet und  $X_2$  Wasserstoff ist.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II), worin  $X_1$  für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}(Y_2)-\text{COOH}$  steht, in der  $Y_2$  eine Dialkylamino-, insbesondere Dimethylaminogruppe oder eine gegebenenfalls im Phenylteil jeweils substituierte Di-phenyl-sulfamoylgruppe bedeutet und  $X_2$  Wasserstoff ist, geht man beispielsweise vom 2-(Ph-amino)-benzaldehyd aus und setzt diesen mit Natriumcyanid und Ammoniumcarbonat zu dem Hydantoin der Formel



(IIb)

um. Nach alkalischer Hydrolyse der Verbindung der Formel (IIb) zur entsprechend substituierten 2-Amino-2-phenyl-essigsäure kann die Aminogruppe nach an sich bekannten Verfahren, z.B. mit einem Niederalkylhalogenid in Gegenwart einer Base, alkyliert bzw., z.B. mit einem gegebenenfalls im Phenylteil substituierten Phenyl-sulfonylhalogenid, acyliert werden. Erforderlichenfalls ist die Aminogruppe des Anilinoestes während der Reaktionssequenz zu schützen und die Schutzgruppe vor der Entfernung der Gruppe  $Y_2$  wieder abzuspalten.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II), worin  $X_1$  für die

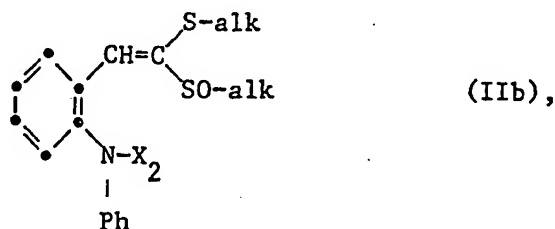
Gruppe der Formel  $-A-COOH$  steht, in der  $-A-$  für gegebenenfalls substituiertes Hydrazonomethylen steht und  $X_2$  Wasserstoff ist, geht man beispielsweise von der 2-[2-(Ph-NH)-phenyl]-2-oxoessigsäure aus und behandelt diese mit einem entsprechenden Hydrazin. Diese Umsetzung kann vorteilhaft in Gegenwart einer Base, wie eines Alkalimetallhydroxides, z.B. Natriumhydroxid, oder eines Alkalimetallalkanolats, z.B. Kalium-tert.-butylat, erfolgen.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II), worin  $X_1$  einen oxidativ in die Gruppe der Formel  $-CH_2-COOH$  überführbaren Rest bedeutet und  $X_2$  Wasserstoff ist, geht man beispielsweise von der 2-(Ph-NH)-benzoesäure aus und reduziert die Carboxygruppe zur Hydroxymethylgruppe, wobei als Reduktionsmittel z.B. ein komplexes Hydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid, verwendet wird. Nach Substitution der Hydroxygruppe durch ein Halogenatom, z.B. durch Behandeln mit einem Halogenierungsreagens, wie Thionylchlorid, wird die resultierende Halogenmethylverbindung, z.B. mit einem Halogenid der Formel  $Hal-Y_3$  in Gegenwart von Magnesium und Kupfer(I)iodid umgesetzt. Bevorzugte Verbindungen der Formel  $Hal-Y_3$  sind beispielsweise solche, worin  $Y_3$  für die Gruppen der Formel  $-CH=CH-Y_4$  oder  $-CH=C(Ar)_2$  steht. Aus den so erhältlichen Verbindungen der Formel II, worin  $X_1$  eine Gruppe der Formel  $-CH_2-Y_3$  und  $Y_3$  für  $-CH=CH-Y_4$  steht und  $X_2$  Wasserstoff ist, kann man z.B. durch Ozonolyse und Spaltung des Ozonids durch Zink/Eisessig zu Verbindungen der Formel (II) gelangen, worin  $X_1$  für die Gruppe der Formel  $-CH_2-Y_3$  steht,  $Y_3$  Formyl ist und  $X_2$  Wasserstoff bedeutet, oder durch Hydroxylierung der Doppelbindung, z.B. mit Osmiumtetroxid, durch partielle bzw. vollständige Oxidation der so erhältlichen Hydroxyverbindungen zu entsprechenden Oxoderivaten oder zu solchen Verbindungen gelangen, worin  $Y_3$  für folgende Gruppen steht:  $-CH(OH)-CH(OH)-Y_4$ ,  $-CH(OH)-CO-Y_4$  oder  $-CO-CO-Y_4$ .

Die entsprechende  $\alpha$ -Ketocarbonsäure der Formel (II), worin  $X_1$  für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{Y}_3$  steht,  $\text{Y}_3$  die Gruppe der Formel  $-\text{CO}-\text{COOH}$  darstellt und  $\text{X}_2$  Wasserstoff bedeutet, ist zugänglich, indem man z.B. einen Ester der [2-(Ph-amino)-phenyl]-essigsäure mit Phosgen behandelt und das resultierende Säurechlorid z.B. mit Natriumcyanid umsetzt und die Cyanogruppe zur Carboxygruppe hydrolysiert.

Durch Veresterung der so zugängliche 3-[2-(Ph-NH)-phenyl]-2-oxopropionsäure lassen sich auch solche Verbindungen der Formel (II) herstellen, worin  $X_1$  für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{Y}_3$  und  $\text{X}_2$  Wasserstoff bedeutet,  $\text{Y}_3$  für die Gruppe  $-\text{CO}-\text{CO}-\text{OY}_4$  steht, und  $\text{Y}_4$  Wasserstoff, einen aliphatischen Rest oder einen Arylrest bedeutet.

Eine Verfahrensweise zur Herstellung von Ausgangsmaterial der Formel (II), worin  $X_1$  die Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  bedeutet und  $\text{X}_2$  für eine geeignete in Wasserstoff überführbare Aminoschutzgruppe steht, besteht beispielsweise darin, dass man von 2-(Ph-NH)-benzaldehyd ausgeht und in üblicher Weise die gewünschte Aminoschutzgruppe  $\text{X}_2$  einführt. In den nächsten Reaktionsschritten kann die Essigsäureseitenkette aus der Formylgruppe aufgebaut werden. Dies kann z.B. durch Umsetzung des betreffenden Benzaldehyds mit Formaldehyd-dialkyl-mercaptal-S-oxid, wie Formaldehyd-dimethylmercaptal-S-oxid, z.B. in Gegenwart einer Base, wie eines Alkalimetallhydrides, z.B. Natriumhydrid, erfolgen. Die resultierende Verbindung der Formel



worin alk für Alkyl, insbesondere Niederalkyl steht, kann anschließend mit einer Säure und einem Niederalkanol, z.B. mit Chlorwasserstoffsäure und Methanol, behandelt und somit in den ent-

sprechenden Ester der Formel (II) überführt werden. Nach alkalischer Hydrolyse, z.B. mit einer Natriumhydroxidlösung und erforderlichenfalls unter Erwärmen, lässt sich die entsprechende Verbindung der Formel (II) z.B. in Form ihres Alkalimetallsalzes erhalten.

Die Einführung eines Acylrestes  $X_2$  erfolgt beispielsweise durch Umsetzung der Aminogruppe mit einem entsprechenden Anhydrid, insbesondere in Gegenwart einer Base. Als Anhydride kommen beispielsweise symmetrische oder asymmetrische Anhydride z.B. mit einer gegebenenfalls substituierten Niederalkancarbonsäure, wie Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder mit einer Mineralsäure, wie Halogenwasserstoffsäure, in Frage.

Da in einigen Fällen derartige Anhydride instabil sind, können stattdessen aktivierte Ester, wie 4-Nitrophenylester, verwendet werden.

Im einzelnen wird beispielsweise Acetyl bzw. Trifluoracetyl durch Umsetzung mit dem symmetrischen Anhydrid oder einem entsprechenden Halogenid, wie Chlorid, eingeführt, während die tert.-Butyloxycarbonylgruppe z.B. aus dem tert.-Butyl-(4-nitrophenyl)-carbonat und die Benzyloxycarbonyl- bzw. p-Toluolsulfonylgruppe aus dem jeweiligen Halogenid, wie Chlorid, gebildet werden können.

Gegebenenfalls durch Nitro substituierte Phenylthio- oder 1-Phenyl-niederalkylreste können z.B. ausgehend vom betreffenden Halogenid, wie Bromid oder Chlorid, eingeführt werden.

Als Basen kommen beispielsweise anorganische oder organische Basen in Betracht, wobei als anorganische Basen z.B. Hydroxide, Carbonate oder Oxide von Elementen der 1. und 2. Hauptgruppe des Periodensystems, insbesondere Natriumhydroxid, Natriumcarbonat oder Magnesiumoxid, geeignet sind. Organische Amine sind z.B. Niederalkylamine, wie Triethylamin, oder cyclische Amine, wie Pyridin.

Die Formyl-Einführung kann z.B. durch Umsetzung des Amins mit Ameisensäure in Acetanhydrid erfolgen.

Die Einführung einer 2-Niederalkenylgruppe, insbesondere von Allyl, kann beispielsweise durch Umsetzung mit einem 2-Niederalkenylbromid, z.B. Allylbromid, erfolgen, wobei vorteilhaft in Gegenwart einer Base, wie eines Alkalimetallhydrids, z.B. Natriumhydrid, gearbeitet wird. In analoger Weise kann ebenso z.B. eine Benzylgruppe, z.B. durch Behandeln mit einem entsprechenden Halogenid, wie Benzylbromid, eingeführt werden.

Die Verbindungen der Formeln (IIIa) und (IIIb) sind bekannt oder können in analoger Weise hergestellt werden.

Infolge der engen Beziehung zwischen der neuen Verbindung in freier Form und in Form ihrer Salze sind im vorausgegangen und nachfolgend unter der freien Verbindung oder ihren Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. die freie Verbindung zu verstehen.

Die erhaltene freie Verbindung der Formel (I) kann in an sich bekannter Weise in Salze überführt werden, wobei die Säure mit der gewünschten Base behandelt werden.

Erhaltene Salze können in an sich bekannter Weise in die freie Verbindung umgewandelt werden, z.B. durch Behandeln mit einem sauren Reagens, wie einer Mineralsäure.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff, gegebenenfalls in Form eines Salzes, verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen führen. Neue Ausgangsstoffe, ihre Verwendung, z.B. als Arzneimittelwirkstoffe, Formulierungsverfahren und Verfahren zu ihrer Herstellung bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung.

Bei den erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparaten, welche die erfindungsgemässe Verbindung oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon enthalten, handelt es sich um solche zur topischen Anwendung, ferner zur enteralen, wie oralen oder rektalen, und parenteralen Verabreichung an Warmblüter(n), wobei der pharmakologische Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten ist. Die tägliche Dosierung des Wirkstoffs hängt von dem Alter und dem individuellen Zustand, sowie von der Applikationsweise ab.

Die neuen pharmazeutischen Präparate enthalten z.B. von etwa 10 % bis etwa 80 %, vorzugsweise von etwa 20 % bis etwa 60 % des Wirkstoffs. Erfindungsgemässe pharmazeutische Präparate zur enteralen bzw. parenteralen Verabreichung sind z.B. solche in Dosiseinheitenformen, wie Dragées, Tabletten, Kapseln oder Suppositorien, ferner Ampullen. Diese werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granu-



liert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister, unter Verwendung z.B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragacanth, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengeannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Hilfsmittel sind in erster Linie Fliess-, Regulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol. Dragée-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten Ueberzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemische oder, zur Herstellung von Magensaftresistenten Ueberzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Ueberzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabilisatoren,

enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspensiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositorienmasse eignen sich z.B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyethylenglykole oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einem Grundmassenstoff enthalten. Als Grundwasserstoffe kommen z.B. flüssige Triglyceride, Polyethylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, z.B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z.B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z.B. Ethylolcat oder Triglyceride, verwendet oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z.B. Natrium-carboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran, und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Als topisch anwendbare pharmazeutische Präparate kommen in erster Linie Creme, Salben, Pasten, Schäume, Tinkturen und Lösungen in Frage, die von etwa 0,1 bis etwa 5 % des Wirkstoffs enthalten.

Creme sind Öl-in-Wasser Emulsionen die mehr als 50 % Wasser aufweisen. Als ölige Grundlage verwendet man in erster Linie Fettalkohole, z.B. Lauryl-, Cetyl- oder Stearylalkohol, Fettsäuren, z.B. Palmitin- oder Stearinsäure, flüssige bis feste Wachse, z.B. Isopropylmyristat, Wollwachs oder Bienenwachs, und/oder Kohlenwasserstoffe, z.B. Vaseline

(Petrolatum) oder Paraffinöl. Als Emulgatoren kommen oberflächenaktive Substanzen mit vorwiegend hydrophilen Eigenschaften in Frage, wie entsprechende nichtionische Emulgatoren, z.B. Fettsäureester von Polyalkoholen oder Ethylenoxidaddukte davon, wie Polyglycerinfettsäureester oder Polyoxyethylensorbitanfettsäureester (Tweens), ferner Polyoxyethylenfettalkoholether oder -fettsäureester, oder entsprechende ionische Emulgatoren, wie Alkalimetallsalze von Fettalkoholsulfaten, z.B. Natriumlaurylsulfat, Natriumcetylsulfat oder Natriumstearylsulfat, die man üblicherweise in Gegenwart von Fettalkoholen, z.B. Cetylalkohol oder Stearylalkohol, verwendet. Zusätze zur Wasserphase sind u.a. Mittel, welche die Austrocknung der Creme verhindern, z.B. Polyalkohole, wie Glycerin, Sorbit, Propylenglykol und/oder Polyethylenglykole, ferner Konservierungsmittel, Riechstoffe etc.

Salben sind Wasser-in-Öl-Emulsionen, die bis zu 70 %, vorzugsweise jedoch von etwa 20 % bis etwa 50 % Wasser oder wässrige Phasen enthalten. Als Fettphase kommen in erster Linie Kohlenwasserstoffe, z.B. Vaseline, Paraffinöl und/oder Hartparaffine in Frage, die zur Verbesserung des Wasserbindungsvermögens vorzugsweise geeignete Hydroxyverbindungen, wie Fettalkohole oder Ester davon, z.B. Cetylalkohol oder Wollwachsalkohole bzw. Wollwachse enthalten. Emulgatoren sind entsprechende lipophile Substanzen, wie Sorbitanfettsäureester (Spans), z.B. Sorbitanoleat und/oder Sorbitanisostearat. Zusätze zur Wasserphase sind u.a. Feuchthaltungsmittel, wie Polyalkohole, z.B. Glycerin, Propylenglykol, Sorbit und/oder Polyethylenglykol, sowie Konservierungsmittel, Riechstoffe, etc.

Fettsalben sind wasserfrei und enthalten als Grundlage insbesondere Kohlenwasserstoff, z.B. Paraffin, Vaseline und/oder flüssige Paraffine, ferner natürliches oder partialsynthetisches Fett, z.B. Kokosfettsäuretriflycerid, oder vorzugsweise gehärtete Öle, z.B. hydriertes Erdnuss- oder Rizinusöl, ferner Fettsäurepartialester des Glycerins, z.B. Glycerinmono- und -distearat, sowie z.B. die im Zusammenhang mit den Salben erwähnten, die Wasseraufnahmefähigkeit steigernden Fettalkohole, Emulgatoren und/oder Zusätze.

Pasten sind Creme und Salben mit sekretabsorbierenden Puderbestandteilen, wie Metalloxiden, z.B. Titanoxid oder Zinkoxid, ferner Talk und/oder Aluminiumsilikate, welche die Aufgabe haben, vorhandene Feuchtigkeit oder Sekrete zu binden.

Schäume werden z.B. aus Druckbehältern verabreicht und sind z.B. in Aerosolform vorliegende flüssige Öl-in-Wasser-Emulsionen, wobei halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chlorfluorniederalkane, z.B. Dichloridfluormethan und Dichlortetrafluorethan, als Treibmittel verwendet werden. Als Ölphase verwendet man u.a. Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffinöl, Fettalkohole, z.B. Cetylalkohol, Fettsäureester, z.B. Isopropylmyristat, und/oder andere Wachse. Als Emulgatoren verwendet man u.a. Gemische von solchen mit vorwiegend hydrophilen Eigenschaften, wie Polyoxyethylen-sorbitan-fettsäureester (Tweens), und solchen mit vorwiegend lipophilen Eigenschaften, wie Sorbitanfettsäureester (Spans). Dazu kommen die üblichen Zusätze, wie Konservierungsmittel, etc.

Tinkturen und Lösungen weisen meistens eine wässrig-ethanolische Grundlage auf, der u.a. Polyalkohole, z.B. Glycerin, Glykole, und/oder Polyethylenglykol, Feuchthaltemittel zur Herabsetzung der Verdunstung, und rückfettende Substanzen, wie Fettsäureester mit niedrigen Polyethylenglykolen, d.h. im wässrigen Gemisch lösliche, lipophile Substanzen als Ersatz für die der Haut mit dem Ethanol entzogenen Fettsubstanzen, und, falls notwendig, andere Hilfs- und Zusatzmittel beigegeben sind.

Die Herstellung der topisch verwendbaren pharmazeutischen Präparate erfolgt in an sich bekannter Weise, z.B. durch Lösen oder Suspendieren des Wirkstoffs in der Grundlage oder in einem Teil davon, falls notwendig. Bei der Verarbeitung des Wirkstoffs als Lösung wird dieser in der Regel von der Emulgierung in einer der beiden Phasen gelöst; bei Verarbeitung als Suspension wird er nach der Emulgierung mit einem Teil der Grundlage vermischt und dann dem Rest der Formulierung beigegeben.

Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der Warmblüter-Spezies, dem Alter und dem individuellen Zustand sowie der Applikationsweise ab. Im Normalfall ist für einen etwa 75 kg schweren Warmblüter bei oraler Applikation eine ungefähre Tagesdosis von etwa 50 bis etwa 600 mg, vorteilhaft in mehreren gleichen Teildosen, zu veranschlagen.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1: Eine Lösung von 10,5 g 1-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-2-indolinon in 18 ml Ethanol, 25 ml Wasser und 13 g einer 20 %igen Natronlauge wird 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die warme Lösung wird mit Aktivkohle behandelt und anschliessend filtriert. Die beim Abkühlen auf 0° ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert. Man erhält so das Natrium-2-(2-chlor-6-fluor-anilino)-phenylacetat vom Smp. 270° (Zers.).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

107 g 2-Chlor-6-fluor-benzoesäure werden unter Rühren zu 146 g Thionylchlorid gegeben. Anschliessend wird unter Rückfluss erhitzt und zunächst überschüssiges Thionylchlorid bei Normaldruck abdestilliert. Die bei 95° bei 14 Torr siedende Fraktion enthält 2-Chlor-6-fluor-benzoylchlorid.

Zu 300 g einer etwa 15 %igen wässrigen Ammoniaklösung werden bei Raumtemperatur unter Rühren 75 g 2-Chlor-6-fluor-benzoylchlorid zugegotropft. Nach einer Stunde Nachrühren bei 0° wird das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 40° getrocknet. Man erhält so 2-Chlor-6-fluor-benzamid vom Smp. 142°.

Zu einer Suspension von 30 g 2-Chlor-6-fluor-benzamid in 250 ml 2 N Natronlauge wird 125 g einer 13 %igen Natriumhypochlorit-Lösung bei 0° bis 5° zugetropft. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch schrittweise auf 100° erwärmt. Dann wird Wasserdampf eingeleitet und das gebildete 2-Chlor-6-fluor-anilin mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wird zweimal mit 200 ml Toluol extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Zu den vereinigten Toluol-extrakten werden bei 20° 10,8 g Acetylchlorid getropft. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf Rückflusstemperatur erwärmt und 1 Stunde am Rückfluss gehalten. Das beim nachfolgenden Abkühlen auf 0° ausfallende 2-Chlor-6-fluor-acetamid wird abfiltriert, mit Toluol gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 50° getrocknet, Smp. 135°.

25 g 2-Chlor-6-fluor-acetamid, 1 g Kupfer(I)oxid und 11,5 g Kaliumcarbonat werden zusammen in 400 ml Brombenzol auf 140° erwärmt. Nach 16-stündigem Kochen unter Rückfluss wird auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Nach Zugabe von Isopropanol kristallisiert das N-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-N-phenyl-acetamid aus, Smp. 95° - 96°.

30 g N-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-N-phenyl-acetamid werden in 180 ml 10 %iger ethanolischer Kaliumhydroxidlösung 5 Stunden gekocht. Anschliessend wird die Lösung zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt und mit 150 ml Toluol extrahiert. Der Rückstand wird über Natriumsulfat getrocknet, und die filtrierten Toluolextrakte werden bei 15 Torr zur Trockne eingedampft. Den Rückstand destilliert man im Hochvakuum. Das erhaltene N-2-Chlor-6-fluor-phenyl)-N-phenyl-amin siedet bei 78°/0,05 Torr und schmilzt bei 71° - 72°.

Zu 17,7 g N-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-N-phenyl-amin werden bei 120° - 130° 10 g Chloracetylchlorid zugetropft. Nach beendeter Chlorwasser-

stoffbildung werden 30 ml Ethylcellulose zugegeben. Beim Abkühlen kristallisiert das N-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-N-phenyl-2-chlor-acetamid aus, Smp. 91° - 92°.

18,5 g N-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-N-phenyl-2-chloracetamid und 19,5 g Aluminiumchlorid werden gut durchgemischt und 2 Stunden auf 150° - 170° erhitzt. Die Schmelze wird abgekühlt, auf Eiswasser gegeben und mit 150 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser neutral gewaschen und anschliessend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird bei 75° in 40 ml Ethanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Beim Abkühlen kristallisiert das 1-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-2-indolinon aus, Smp. 85° - 87°.

Beispiel 2: Eine Mischung von 7,1 g o-Iod-phenylelessigsäure-Kaliumsalz, 19,2 g 2-Chlor-6-fluor-anilin, 11,5 g Kaliumcarbonat, 0,8 g Kupferpulver (aktiviert nach Org. Synth. Coll., Vol. III, 339 (1955)) und 50 ml n-Amylalkohol wird unter Einleiten von Stickstoffgas unter Rühren 9 Stunden bei 120°C erhitzt. Während der Reaktion wird durch einen absteigenden Kühler langsam n-Amylalkohol abdestilliert, wobei das abdestillierte Lösungsmittel laufend durch Zugabe von frischem n-Amylalkohol ersetzt wird. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und unter vermindertem Druck bei 60° zur Trockne eingedampft. Den Rückstand versetzt man mit 30 ml Wasser und 30 ml Ether. Die Mischung wird durch 5 g Hyflo filtriert. Das Hyflo wird mit 10 ml Wasser nachgewaschen. Im Filtrat wird die wässrige Phase abgetrennt, zweimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Man wäscht die vereinten Etherextrakte zweimal mit je 25 ml Wasser, trocknet sie über Magnesiumsulfat und engt sie unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Der kristalline Rückstand, die [2-[(2-Chlor-6-fluor-phenyl-amino)-phenyl]-essigsäure wird in 20 ml einer 20%igen Natriumcarbonatlösung unter Erwärmen gelöst. Beim Abkühlen der Lösung kristallisiert das Natriumsalz der [2-[(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-amino]-phenyl]-essigsäure aus, Smp. 265° unter Zersetzung.

Beispiel 3: Tabletten, enthaltend 25 mg Wirkstoff, z.B. Natrium-2-(2-chlor-6-fluor-anilino)-phenylacetat, können folgendermassen hergestellt werden:

Bestandteile (für 1000 Tabletten):

Wirkstoff	25,0 g
Lactose	100,7 g
Weizenstärke	7,5 g
Polyethylenglykol 6000	5,0 g
Talkum	5,0 g
Magnesiumstearat	1,8 g
entmineralisiertes Wasser	q.s.

Herstellung: Sämtliche festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite getrieben. Dann wird der Wirkstoff, die Lactose, das Talkum, das Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 40 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyethylenglykols in 100 ml Wasser hinzugegeben. Der erhaltene Stärkekleister wird zu der Hauptmenge hinzugegeben und das Gemisch, wenn nötig unter Hinzufügen von Wasser, granuliert. Das Granulat wird über Nacht bei 35° getrocknet, durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 6 mm Durchmesser verpresst.

Beispiel 4: Kautabletten, enthaltend 30 mg Wirkstoff, z.B. Natrium-2-(2-chlor-6-fluor-anilino)-phenylacetat, können z.B. folgendermassen hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Tabletten):

Wirkstoff	30,0 g
Mannit	267,0 g
Lactose	179,5 g



Talkum	20,0 g
Glycin	12,5 g
Stearinsäure	10,0 g
Saccarin	1,0 g
5 %ige Gelatinelösung	q.s.

Herstellung: Alle festen Ingredienzen werden zunächst durch ein Sieb mit 0,25 mm Maschenweite getrieben. Der Mannit und die Lactose werden gemischt, unter Hinzufügen von Gelatinelösung granuliert, durch ein Sieb mit 2 mm Maschenweite getrieben, bei 50° getrocknet und nochmals durch ein Sieb mit 1,7 mm Maschenweite getrieben. Der Wirkstoff, das Glycin und das Saccharin werden sorgfältig vermischt, der Mannit, das Lactosegranulat, die Stearinsäure und das Talkum hinzugegeben, das Ganze gründlich vermischt und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 100 mm Durchmesser mit Bruchrille auf der Oberseite verpresst.

Beispiel 5: Tabletten enthaltend 100 mg Wirkstoff, z.B. Natrium-2-(2-chlor-6-fluor-anilino)-phenylacetat, können folgendermassen hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Tabletten):

Wirkstoff	100,0 g
Lactose	248,5 g
Maisstärke	17,5 g
Polyethylenglykol 6000	5,0 g
Talkum	15,0 g
Magnesiumstearat	4,0 g
entmineralisiertes Wasser	q.s.

Herstellung: Die festen Ingredienzen werden zunächst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite getrieben. Dann werden Wirkstoff, Lactose, Talkum, Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke innig vermischt.

10.12.84

3445011

41

- 28 -

Die andere Hälfte der Stärke wird in 65 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyethylenglykols in 260 ml Wasser hinzugegeben. Der erhaltene Kleister wird zu den pulverförmigen Substanzen hinzugefügt, das Ganze vermischt und granuliert, erforderlichenfalls unter Zugabe von Wasser. Das Granulat wird über Nacht bei 35° getrocknet, durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 10 mm Durchmesser mit Bruchkerbe auf der Oberseite verpresst.